

## **Kurzfassung**

### **Hintergrund**

Als malignes Melanom bezeichnet man eine bösartige Tumorerkrankung, die aus Pigmentzellen der Haut (Melanozyten) entsteht. Obwohl maligne Melanome nur 5 % aller Hautkrebs-erkrankungen ausmachen, resultiert aus ihnen die Mehrzahl aller Todesfälle durch Hautkrebs. Bei der Entstehung von malignen Melanomen spielt eine Vielzahl von Risikofaktoren, wie z. B. heller Hauttyp, Vorliegen von Leberflecken, familiäre Dispositionen, UV-Strahlung und Episoden mit Sonnenbrand, etc. eine Rolle. Der Verlauf der Erkrankung wird im Wesentlichen durch das Stadium bei Erstdiagnose bestimmt. Je nach Lokalisation und Ausbreitung kann aufgrund dieser Faktoren das Überleben lediglich 4 bis 6 Monate betragen. Bei bereits metastasierten Melanomen liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei unter 10 %. Durch den Einsatz der Positronenemissionstomographie (PET) bzw. PET/CT erhofft man sich eine korrekte Stadieneinteilung insbesondere für das Auffinden von Metastasen und eine zuverlässige und nützliche Ergänzung zu den notwendigen Untersuchungen.

### **Fragestellung**

Der vorliegende Bericht verfolgte 2 Ziele:

#### *1 Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. PET/CT.*

Das primäre Ziel des Berichts war die Beschreibung des patientenrelevanten Nutzens, den Ärzte und Patienten beim Primärstaging und bei der Rezidivdiagnostik beim malignen Melanom von dem bildgebenden Verfahren PET bzw. PET/CT erwarten können. Unter „Nutzen“ wurden die Veränderungen verstanden, die kausal auf den Einsatz der PET bzw. PET/CT zurückzuführen sind und für den Patienten fassbare Konsequenzen haben.

#### *2 Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT*

Sollten zu wenige aussagekräftige Studien zur Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens identifiziert werden (Ziel 1), so sollte zusätzlich eine systematische Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT vorgenommen werden (Ziel 2). Dabei sollte geprüft werden, inwieweit die PET bzw. PET/CT den diagnostischen Standardverfahren ohne PET überlegen ist. Das bedeutet: Verbessert sich durch den Einsatz der PET bzw. PET/CT das Primärstaging bzw. der korrekte Ausschluss von Rezidiven? Ebenso sollte geprüft werden, ob sich mittels PET und PET/CT zuverlässigere prognostische Aussagen im Rahmen des Primärstagings und im Rahmen der Rezidiverkennung treffen lassen, als es mit den bisherigen diagnostischen Standardverfahren möglich ist.

## Methoden

Für die Nutzenbewertung sollten im Rahmen einer systematischen Übersicht (randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) – Strategie mit vs. ohne PET – mit patientenrelevanten Endpunkten (z. B. verringerte Mortalität / Morbidität) berücksichtigt werden.

Für die Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte sollte ein „Review of Reviews“, also eine Bewertung auf der Basis publizierter Evidenzsynthesen, dienen. Für den Zeitraum, den die aktuellste Evidenzsynthese mit ihrer Literatursuche nicht abdeckt, sollte die relevante Primärliteratur (prospektive Kohorten- und Querschnittsstudien) durch eigene Ergänzungsrecherchen zusätzlich identifiziert werden.

Im Rahmen der Ergänzungsrecherche wurde eine systematische Literaturrecherche nach RCTs und nach Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte in den folgenden Datenbanken durchgeführt: EMBASE, MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Zur Ermittlung von Evidenzsynthesen wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken recherchiert: Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Darüber hinaus wurden die vom G-BA übermittelten Unterlagen, öffentlich zugängliche Studienregister, die im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht übermittelten Unterlagen sowie die Datenbanken von Leitlinienerstellern durchsucht. Daneben wurden Autorenanfragen gestellt und es wurde in Kongressbänden recherchiert. Für die bibliografische Recherche wurde der Zeitraum bis zum 11.01.2011 erfasst. Die Literaturverzeichnisse potenziell relevanter Evidenzsynthesen wurden ebenfalls durchsucht.

Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig durchgeführt. Nach der Bewertung der Studienqualität wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien nach Fragestellungen geordnet und beschrieben. Darüber hinaus wurden die Studien, die im Rahmen der Ergänzungsrecherche eingeschlossen wurden, im Hinblick auf ihre Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext bewertet. Die vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG, der Vorbericht, wurde im Internet veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Alle relevanten Argumente aus den Stellungnahmen wurden im vorliegenden Abschlussbericht berücksichtigt.

## Ergebnisse

Die systematische Recherche nach publizierter Literatur ergab keine vergleichende Primärstudie, die eine Aussage zum patientenrelevanten (Zusatz-)Nutzen der PET bzw. PET/CT beim Primärstaging oder in der Rezidiverkennung maligner Melanome zulassen würde. Daher konnte nur die 2. Fragestellung zur diagnostischen Genauigkeit beantwortet werden. Es fand sich keine Studie, die die prognostische Güte untersuchte und den Einschlusskriterien des Berichts entsprach.

*Indikation: Primärstaging*

Zur Indikation des Primärstagings wurden 2 Meta-Analysen eingeschlossen, die die vorhandenen Studien bis März 2007 (Zeitpunkt der durchgeführten Recherche) zur diagnostischen Güte der PET bei malignem Melanom zusammenfassen. Im Rahmen der Nachrecherche wurde 1 weitere Meta-Analyse (Xing et al. 2011) eingeschlossen, die aber keine Zusatzinformationen zu weiteren Primärstudien enthielt. Daher wurden aus dieser Meta-Analyse keine weiteren Daten extrahiert. Im Rahmen der Nachrecherche wurde darüber hinaus 1 zusätzliche Primärstudie in den Bericht eingeschlossen.

11 Primärstudien aus den 2 Meta-Analysen entsprachen den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts. Alle diese Studien untersuchten die PET, keine die PET/CT. Im Rahmen der Ergänzungs- und Nachrecherche konnten weitere 6 Studien eingeschlossen werden. 5 davon untersuchten die PET/CT, in einer wurde die nichtintegrierte PET untersucht.

Die Autoren der Meta-Analysen stuften 6 der 11 Studien mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial ein. Von den 6 im Rahmen der Ergänzungsrecherche eingeschlossenen Studien zum Primärstaging wurden 2 mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet.

Die Sensitivitäten und Spezifitäten der PET bzw. der PET/CT für das Primärstaging variierten deutlich, was auf eine hohe Heterogenität der Fragestellungen und Studiendesigns zurückzuführen ist. Das Stadium der Erkrankung scheint ein Faktor zu sein, der diese Heterogenität zumindest teilweise erklären könnte. Es konnte nicht eindeutig bestimmt werden, welche weiteren Faktoren die Heterogenität beeinflussen; denkbar sind die verschiedenen angewandten Referenztests und Indextests, die verschiedenen Fragestellungen, die unterschiedlichen Verzerrungspotenziale der Studien oder die unterschiedlichen Patientenspektren. Es fanden sich 2 Studien, die einen direkten Vergleich der PET bzw. PET/CT mit der Vergleichstechnologie CT beim Primärstaging berichteten (Veit Haibach et al. 2009 und Bastiaannet 2009). In beiden Studien zeigten sich kaum Unterschiede in der diagnostischen Güte zwischen der PET und der CT.

Die bereits beschriebenen unterschiedlichen Fragestellungen und Designs der eingeschlossenen Studien verhinderten, dass die Ergebnisse aller Studien sowie auch die Ergebnisse der Subgruppenanalysen untereinander in Bezug gesetzt und statistisch gepoolt werden konnten.

Es wurden 2 Subgruppenanalysen durchgeführt, Patienten mit einem Melanom im niedrigen Ausbreitungsstadium (AJCC-Stadium I und II) und Patienten mit einem Melanom im fortgeschrittenen Ausbreitungsstadium (AJCC-Stadium III und IV). In 4 Studien, in denen Patienten mit einem Melanom im niedrigen Ausbreitungsstadium (AJCC I und II) untersucht wurden, hatte die PET bzw. PET/CT eine Sensitivität von 0 % bis 17 %. In den weiteren 2 Studien der Subgruppe lagen die Werte der Sensitivitäten bei 100 % und bei 67 % (Rinne et

al. 1998 und Klein et al. 2000). Die Spezifität der PET bzw. PET/CT bei allen Studien der Gruppe im AJCC-Stadium I und II lag im Bereich von 77 % bis 100 %.

In allen 4 Studien, die Patienten mit einem Melanom im fortgeschrittenen Ausbreitungsstadium (AJCC III und IV) untersucht hatten, erreichte die PET bzw. PET/CT eine Sensitivität von 68 % bis 87 % und eine Spezifität von 92 % bis 98 %.

Insgesamt lässt sich aus den Ergebnissen ein Hinweis auf eine Abhängigkeit der diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT vom Tumorstadium ableiten. Allerdings müssen bei der Interpretation der Ergebnisse das bereits beschriebene Verzerrungspotenzial (interne Validität) und die Heterogenität (unterschiedliche Fragestellungen, verschiedene Referenztests und Indextests und Nachbeobachtungszeiten) der Studien berücksichtigt werden.

#### *Indikation: Rezidivdiagnostik*

Für die Fragestellung der Rezidivdiagnostik bei malignem Melanom fand sich keine Evidenzsynthese. Im Rahmen der Ergänzungsrecherche konnte eine Prognosestudie, die als Assoziationsmaß Sensitivität und Spezifität verwendet („Prognostic accuracy study“), eingeschlossen werden.

Auf der Basis von nur einer Studie mit nur 30 untersuchten Patienten ließen sich allerdings keine Aussagen über die diagnostische Güte der PET bei der Rezidivdiagnostik ableiten.

#### **Fazit**

Der Nutzen der PET bzw. PET/CT beim Primärstaging und bei der Rezidivdiagnostik maligner Melanome ist nicht belegt.

Die 17 in diesen Bericht eingeschlossenen Primärstudien zur diagnostischen Güte für die Fragestellung des Primärstagings waren alle sehr heterogen, einige sehr klein und viele mit methodischen Mängeln behaftet. Eine zusammenfassende Aussage war aufgrund unterschiedlicher Patientenspektren, Fragestellungen, Indextests, Referenztests und Nachbeobachtungszeiten nicht möglich. Darüber hinaus ließ sich keine gesicherte Aussage zu einer möglichen Überlegenheit der PET/CT gegenüber der PET bzw. den Vergleichstechnologien machen, da nur 2 Studien einen direkten Vergleich anstellten und kaum Unterschiede in der diagnostischen Güte fanden.

Aussagen zur Rezidivdiagnostik konnten nicht getroffen werden, da nur 1 Studie mit geringer Fallzahl den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprach.

Weitere methodisch hochwertige Studien sind dringend erforderlich, um die diagnostische und prognostische Güte und insbesondere den patientenrelevanten Nutzen oder Schaden der

PET bzw. PET/CT beim Primärstaging und in der Rezidivdiagnostik maligner Melanome verlässlich bewerten zu können.

**Schlagwörter:** Positronenemissionstomographie, Computertomographie, Staging, Rezidiv, systematische Übersicht, malignes Melanom